

4 小结

中医认为,病起于过。正常的生理情况下,体内潜在因素内有导致机体发生病变,只是某种因素存在偏颇。而在某些内在或在外因素的影响下,潜在因素被激活,从而引起机体一系列症状。本文通过肛裂的临床辨证,结合体质学说,加入调节体质偏颇的药物可促进病情好转,有利于疾病的预后,预防下次复发。另一方面,对上述五种体质相关人群,虽可能目前未有肛裂发生,可对其饮食习惯、生活方式等进行适当指导,以达到“未病先防”目的。余月珍等^[14]研究发现,对肛肠疾病患者辨识其中医体质类型,进行个体化饮食指导,从而达到防止肛肠疾病的发作、促进肛肠术后愈合的目的。

中医体质学体现了辨体-辨病-辨证的中医临床诊疗模式,充分显示了中医学整体观念的重要性。未来可开展相关中医体质类型的流行病学调查,以更好地阐明体质因素对肛裂等肛肠疾病的发生及预防的作用和依据,对中医体质学和中医外科学起到双向推动作用,为肛周疾病的预防提供一条新思路。

参考文献:

- [1] 李岩. 肛裂切除术联合括约肌松解术治疗肛裂的疗效及复发率分析[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(6): 24-25, 83.
- [2] van Meegdenburg MM, Trzpis M, Heineman E, et al. Increased anal basal pressure in chronic anal fissures may be caused by overreaction of the anal-external sphincter continence reflex[J].

Med Hypotheses, 2016, 94:25-29.

- [3] 王琦. 中医体质学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995:1.
- [4] 夏仲元, 裴晓华, 吕萌. 中医体质学在中医外科学中的运用及思考[J]. 中医学报, 2012, 11(1): 1429-1431.
- [5] 蔡而玮, 韩文华, 游志华. 陈民藩教授论肛裂的中医治疗[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(8): 1639-1640.
- [6] 韩旭, 龚枫评, 孙淑艳, 等. 慢性前列腺炎患者中医体质学特点的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(7): 493-495.
- [7] 李凌空. 湿热、痰瘀体质成因分析[J]. 中医文献杂志, 2004, 22(3): 36-38.
- [8] 孙学达, 倪诚. 基于体质与证候辨析的湿热体质主药主方筛选[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(4): 272-275.
- [9] 赵蔚波, 王琦, 申荣旻, 等. 基于中医体质学探讨腹泻型肠易激综合症的防治[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 1611-1612, 1617.
- [10] 王晓红, 王振华, 程涛, 等. 浅谈中医气虚体质与疾病的关系[J]. 中医临床研究, 2018, 10(23): 24-25.
- [11] 陈润东, 杨志敏, 林熾钊, 等. 中医体质分型 6525 例调查分析[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(2): 7-91, 104-105.
- [12] 姚实林, 张祖志, 杨新胜, 等. 基于 974 例调查数据的中医兼夹体质分析[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 508-515.
- [13] 崔宇. 浅谈中医“治未病”理念在瘀血体质防病方面的运用[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 143-144.
- [14] 余月珍, 严力峰, 翁俊杰, 等. 体质学说与肛肠病患者饮食指导[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(19): 101-102.

(收稿: 2019-02-03 发表: 2019-09-30)

文献综述

间充质干细胞治疗克罗恩病肛瘘的研究进展

张国兴¹, 石 荣², 陈昌捷¹, 梁瑞文²

摘要: 克罗恩病(CD)是一种发病机制尚未明确的慢性炎症性肠病, 26%以上的CD患者会并发肛瘘, 常规的治疗方法主要包括抗生素、免疫抑制剂和生物制剂等。间充质干细胞(MSC)是一种非造血功能的多能干细胞, 能够下调免疫反应并促进组织愈合, 在临床上应用于抗炎治疗、组织再生及自身免疫性疾病等方面。近年研究表明, MSC在治疗CD肛瘘方面具有一定的安全性和有效性, 有广泛的应用前景。本文就MSC在CD肛瘘治疗中的应用作一综述。

关键词: 间充质干细胞; 克罗恩病; 肛瘘

中图分类号: R657.1⁺6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)05-0846-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.046

克罗恩病(crohn's disease, CD)是一种发病机制尚未明确的慢性炎症性肠病, 病变多位于回肠末端, 主要临

床症状是腹痛、腹泻和黏液脓血便。瘘管是其主要的肠道并发症之一, 并且大部分为复杂性肛瘘, 易反复, 明显影响患者生活质量。已发表的流行病学研究^[1-2]表明, 至少26%的患者在诊断CD后的前20年内会并发肛瘘, 尤其是病变位于结肠和直肠的患者。联合用药和手术在CD肛

1. 福建中医药大学(福州 350100)

2. 福建中医药大学附属人民医院(福州 350003)

通信作者: 梁瑞文, E-mail: 729797298@qq.com

瘻 (perianal fistulizing crohn' s disease, PFCD) 治疗中具有很好的疗效, 但并未达到瘻管长期愈合, 并且不能充分改善患者的生活质量, 常引起脓血症、肛门狭窄和失禁等并发症。因此, 需要新兴和改进的治疗方法。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一种非造血功能的多能干细胞, 能够下调免疫反应并促进组织愈合, 其在抗炎治疗、组织再生及自身免疫性疾病等方面的治疗作用已得到证实。近年研究表明, MSC 在治疗 PFCD 方面具有一定的安全性和有效性, 有广泛的应用前景。本文就 MSC 在 PFCD 治疗中的应用作一综述。

1 MSC 的作用机制

MSC 具有免疫调节和抗炎作用, 抑制 T 细胞分裂增殖, 阻断 T 细胞周期, 使 T 细胞停留在 G0/G1 期^[3]。MSC 可抑制 B 细胞的增殖和分化^[4-5], 对多能造血干细胞树突状细胞 (dendritic cell, DC) 分化和树突状细胞的成熟也有一定的抑制作用^[6-7]。MSC 可影响 DC 的募集、成熟、迁移和活化 T 细胞的能力, 诱导促炎性的 M1 型巨噬细胞转化为抗炎性的 M2 型巨噬细胞^[8]。MSC 可明显减少促炎因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和白细胞介素 -1 β (interleukin-1 β , 1L-1 β) 的分泌, 促进抗炎因子白细胞介素 -10 的表达^[9]。MSC 通过增加 CD4⁺ Th2 淋巴细胞及 CD4⁺, 调节的 T 淋巴细胞的相对比例, 从而抑制 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞的活性, 有利于促进促炎作用并抑制 T 淋巴细胞介导的免疫反应^[10]。

MSC 能选择性地迁移到组织损伤和炎症的部位^[11-12], 帮助组织修复。有研究表明^[13], MSC 在注射后停留在结肠中至少 15 天。MSCs 被分化成各种细胞类型, 进入损伤和炎症的组织中促进组织修复和黏膜愈合。目前尚未有关于 MSC 对 PFCD 的确切作用机制的研究, 但从 MSC 在免疫调节过程中的作用来看, MSC 能够抑制 DC 的成熟, 间接地防止了 T 细胞的活化, 亦能直接对 T 细胞起作用。同时能抑制 NK 细胞的细胞毒性, 还对 B 细胞、单核巨噬细胞系统、补体系统、Treg 等起作用。正是因为这些特点, MSC 成为了治疗 PFCD 的新兴治疗手段。

2 MSC 在 PFCD 治疗中的应用

2.1 MSC 治疗 PFCD 的临床试验 目前已有 11 项 I ~ III 期临床研究^[14-24]证实, MSC 治疗 PFCD 的疗效和安全性 (表 1), 超过半数患者达到完全缓解。3 项研究^[16, 21, 23]表明, 与对照组相比, MSC 治疗在 6 至 24 周和 24 至 52 周终点时, 治愈率均明显提高。在治疗过程中, 不良反应主要是肛周疼痛、肛周脓肿, 无其他明显的不良反应发生。2018 年的一项 Meta 分析和系统评价^[25]表示, MSCs 治疗 PFCD 的疗效明显优于对照组, 且仅出现了轻度不良事件。总之, 无论 MSCs 的来源、剂量和给药方式如何, 研究结果均证

实了 MSC 用于 PFCD 治疗的有效性和安全性。

2.2 临床应用 MSC 的来源 MSC 来源广泛, 可以从骨髓、脂肪组织、脐带、胎盘或大多数器官的结缔组织中分离^[26-27]。在目前的研究中^[14-15, 21-22, 28], 治疗 CD 肛瘻的细胞来源大多是脂肪组织, 仅有 2 项研究^[20, 23]的细胞来源是骨髓组织, 可能是由于脂肪组织在临床上相比骨髓组织更容易取得。Ribeiro 等^[28]学者研究表明, 相比与脐带来源和骨髓来源的 MSC, 脂肪来源 MSC 对 T 细胞的免疫抑制作用最强。相反, Xishan 等^[29]表明, 骨髓来源 MSC 对 T 淋巴的免疫抑制作用强于脂肪来源 MSC。此外, Li 等^[30]证实, 脂肪组织和脐血 MSC 对 T 细胞的抑制作用优于骨髓 MSC。对于不同来源的 MSC 所带来的疗效和安全性的差异, 仍需更多的临床研究加以证实。

自体细胞相比异体细胞而言, 理论上具有较低的排斥性和较好的耐受性, 但在治疗过程中, 自体细胞的抽取会延缓治疗的进程, 而异体 MSC 则避免了这个问题。目前, 尚未有临床研究进行比较自体与异体细胞之间的愈合率。另外, 有研究^[31-32]表明, 由于同种异体间充质干细胞具有较低的人白细胞抗原 I 类表达水平, 且缺乏 II 类或共刺激分子 (CD80, CD86 或 CD40), 所以同种异体 MSCs 可能不会产生临床相关的抗体, 阻碍后续使用的疗效。

2.3 MSC 的临床应用剂量和频率 11 项 I ~ III 期临床研究^[14-24]的剂量和频率都不同。在 Molendijk 等^[23]学者的研究中, 局部注射 10×10^6 或 30×10^6 或 90×10^6 MSC 进行临床比较, 结果表明, 最有效的剂量是 30×10^6 MSC。Cho 等^[17]的研究是基于瘻管长度注射 9×10^7 ~ 12×10^7 MSC, Lee 等^[18]学者的研究是 Cho 等学者研究的延伸。Lee 等人发现, 基于瘻管长度注射 MSCs, 第一次注射时的平均剂量为 15.8×10^7 MSC 时, 治愈率最佳。此外, 在 Panes 等^[22]的大型 III 期临床研究表明, 增加的细胞数量与瘻管愈合的速率无关。

目前尚无研究表明 MSCs 在炎症部位停留时间长短, 有研究^[33]发现, 在 MSCs 注射的第 5 天, 可在肠道炎症区域被检测到。也有研究^[34-35]发现, MSCs 在注射后第一周, 肠道组织的追踪分析每次均能发现在肠道炎症区。总之, 重复注射可能是有利的, 未来的研究应该解决, 在治疗过程中, 重复注射 MSCs 或基于瘻管长度递送 MSCs 的数量, 能否提高治疗效果。

2.4 MSC 的临床应用途径 大量研究^[14-23]证实, 局部注射是治疗 PFCD 的有效途径。同时, 自体 MSC 附着于可吸收的基质并置入瘻管, 也是治疗 PFCD 的有效途径。2017 年, Dietz 等^[24]的 I 期临床研究是利用应用生物可吸收的基质吸附 MSCs, 递送至瘻管中。其原理的将脂肪组织提取的间充质干细胞进行培养, 之后将细胞接种至生物支架上继

续培养。等支架上增殖足够多的干细胞之后,将支架填充至瘘管内。研究表明,12 名患者中,有 9 名在 3 个月内达到临床治愈,10 名在 6 个月达到临床治愈。此外,也有研究^[16]是利用肛瘘栓或纤维蛋白胶与 MSCs 结合递送到瘘管。2018 年的 Meta 分析^[25]中表示, MSCs 与纤维蛋

白胶结合注射的治愈率为 71%,与肛瘘栓结合注射的治愈率为 83%,直接注射的治愈率为 50%。相比于直接注射而言,利用生物支架递送的方式会优于直接注射,这可能是由于生物支架材料能让 MSCs 停留在瘘管中。未来还需要更多的临床研究比较 MSC 不同的应用途径的疗效和安全性。

表 1 MSC 治疗 CD 并发肛瘘的临床试验

研究类型	干预措施	细胞来源	疗效观察
病案报道 ^[14]	局部注射干细胞	自体脂肪	1/1 愈合 无不良反应
I 期 临床试验 ^[15]	局部注射 $3 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6$ MSC	自体脂肪	6/8 愈合, 2/8 缓解 无不良反应
II 期 临床试验 ^[16]	局部注射 2×10^6 MSC; 8 周不愈合者, 予 2 倍细胞量二次注射	自体脂肪	5/7 瘘管愈合 1 例肛周脓肿
I 期 临床试验 ^[17]	局部注射 10×10^6 或 20×10^6 或 40×10^6 MSC/mL	自体脂肪	3/7 维持完全愈合 7/7 缓解
II 期 临床试验 ^[18]	局部注射 $30 \times 10^6 \sim 60 \times 10^6$ MSC/cm; 8 周不愈合者, 予 1.5 倍细胞量二次注射	自体脂肪	27/42 完全愈合; 23/26 维持完全愈合; 6/42 不完全愈合
II 期 临床试验 ^[19]	局部注射 $9 \times 10^6 \sim 12 \times 10^6$ MSC	自体脂肪	20/24 愈合 无不良反应
开放性研究 ^[20]	局部注射 $15 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6$ MSC/2~5 个月	自体骨髓	7/10 完全愈合, 3/10 不完全愈合, 7/7 内镜肠黏膜愈合
I - II 期 临床试验 ^[21]	局部注射 20×10^6 MSC; 12 周不愈合者, 予 2 倍细胞量二次注射	异体脂肪	12/20 改善, 9/16 愈合 3 例肛周脓肿
III 期 临床试验 ^[22]	局部注射 120×10^6 MSC	异体脂肪	53/107 愈合, 愈合所需时间缩短
开放性研究 ^[23]	局部注射 10×10^6 或 30×10^6 或 90×10^6 MSC	异体骨髓	8/15 愈合, 低剂量疗效优于高剂量
I 期 临床试验 ^[24]	覆于可吸收基质置入肛瘘 20×10^6 MSC	自体脂肪	10/12 完全愈合, 无移植相关不良反应

3 MSC 治疗 PFCD 存在的问题和未来展望

总体而言, MSC 治疗 PFCD 的安全性较高, 2018 年的 Meta 分析^[25]中表示, 大多数的不良反应是肛周脓肿、疼痛, 无严重不良反应。其次, MSC 的免疫调节机制极其复杂, 其是否具有潜在的致癌作用目前尚未明确。一方面, 干细胞具有癌基因激活、抑癌基因失活的典型肿瘤细胞特征, 且 MSC 分泌的一些趋化因子可增加肿瘤细胞的增殖和转移。2018 年的 Ma^[36] 和 Liu 等^[37] 学者的动物研究表明, MSC 可促进肿瘤的进展。另一方面, MSC 可能减少肿瘤细胞在体内的凋亡。Ayuzawa 等^[38] 研究表明, MSC 可以明显减缓人乳腺癌细胞的生长速度, 有望成为抗肿瘤治疗的新手段。在本次纳入的 11 项研究中, Portilla 等^[21] 报道了 1 例子宫平滑肌瘤, 但考虑到子宫平滑肌瘤为多因素共同作用的结果, 所以该研究未揭示 MSC 治疗具有致癌风险。未来, 在 MSC 治疗中的安全性仍需更多的临床研究加以证实。

再次, MSC 技术方案方面使用自体组织还是异体组织、

最佳剂量、局部注射还是附着于生物支架、注射的频率和间隔时间等问题, 均需要循证医学证据来给出答案。为了确保 MSC 临床应用的规范性, 亟需制订标准化的临床治疗方案。

最后, 明确 MSC 治疗 PFCD 的确切机制, 是未来需要解决的一个大问题, 这将会优化未来治疗时的干预措施。

综上所述, MSC 代表了复杂肛瘘的一种新型微创替代方案, 可以减少 PFCD 患者对于系统性免疫抑制或手术的需求, 同时避免了肛门失禁、狭窄等并发症。虽然在临床试验研究中肯定了 MSC 的疗效和安全性, 但是由于研究之间对肛瘘的临床愈合标准不统一, 存在明显的异质性, 且缺乏治愈后的随访, 对于术后复发的概率无统计学数据。在未来的研究中, 尽量达成瘘管愈合的标准化定义及临床治疗的标准化方案。随着对 MSC 的不断探索, 其生物学特点和免疫调节能力将为治疗 PFCD 提供新的思路和方法。

参考文献:

[1] Schwartz DA, Jr LE, Tremaine WJ, et al. The natural history of

- fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4):875-880.
- [2] Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease[J]. *Gut*, 1980, 21(6):525-527.
- [3] Zhao N, Li H, Yan Y, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing IL-35 effectively inhibit CD4(+) T cell function[J]. *Cell Immunol*, 2017, 312:61-66.
- [4] Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, et al. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(1):93-103.
- [5] Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, et al. Inflammatory Conditions Dictate the Effect of Mesenchymal Stem or Stromal Cells on B Cell Function[J]. *Front Immunol*, 2017, 101(1042):S39-S40.
- [6] Jiang XX, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10):4120-4126.
- [7] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2[J]. *Blood*, 2009, 113(26):6576-6583.
- [8] Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, et al. Unraveling the Mesenchymal Stromal Cells' Paracrine Immunomodulatory Effects[J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(1):37-43.
- [9] Fei M, Wu Y, Tang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease through the regulation of 15-LOX-1 in macrophages[J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(6):929-938.
- [10] Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy[J]. *Blood*, 2005, 106(5):1755-1761.
- [11] Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into non-human primates[J]. *Blood*, 2003, 101(8):2999-3001.
- [12] Bruck F, Belle L, Lechanteur C, et al. Impact of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells on experimental xenogeneic graft-versus-host disease[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(3):267-279.
- [13] Liang L, Dong C, Chen X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate mice trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(9):1395-1408.
- [14] García-Olmo D, García-Arranz M, García L G, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2003, 18(5):451-454.
- [15] Garcíaolmo D, Garcíaarranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(7):1416-1423.
- [16] Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(1):79-86.
- [17] Cho YB, Lee WY, Park KJ, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: a phase I clinical study[J]. *Cell Transplantation*, 2013, 22(2):279-285.
- [18] Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue - derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(11):2575.
- [19] Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-Term Results of Adipose-Derived Stem Cell Therapy for the Treatment of Crohn's Fistula[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5):532-537.
- [20] Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease[J]. *Gut*, 2011, 60(6):788-798.
- [21] De la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(3):313-323.
- [22] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10051):1281-1290.
- [23] Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4):918-927.e6.
- [24] Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):59-62.
- [25] Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(5):629-640.
- [26] Young HE, Mancini ML, Wright RP, et al. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs[J]. *Dev Dyn*, 1995, 202(2):137-144.
- [27] Lv FJ, Tuan RS, Cheung KM, et al. Concise Review: The Surface Markers and Identity of Human Mesenchymal Stem Cells[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(6):1408-1419.
- [28] Andreia R, Paula L, Sandrine M, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5):125.
- [29] Zhu XS, He BX, Zhou XN, et al. Comparison of the effects of human adipose and bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(1):11-18.
- [30] Li XY, Bai JP, Ji XF, et al. Comprehensive characterization of four

different populations of human mesenchymal stem cells as regards their immune properties, proliferation and differentiation[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(3):695-704.

- [31] Dominici M, Blanc KL, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4):315.
- [32] Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(10):890-896.
- [33] González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3):978-989.
- [34] Chen QQ, Yan L, Wang CZ, et al. Mesenchymal stem cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,

19(29):4702-4717.

- [35] Castelobranco MT, Soares ID, Lopes DV, et al. Intraperitoneal but Not Intravenous Cryopreserved Mesenchymal Stromal Cells Home to the Inflamed Colon and Ameliorate Experimental Colitis[J]. *Plos One*, 2012, 7(3):e33360.
- [36] Ma L. Mesenchymal Stem Cells Promote Tumor Progression via Inducing Stroma Remodeling on Rabbit VX2 Bladder Tumor Model[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(9):1012-1021.
- [37] Liu C, Feng X, Wang B, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote head and neck cancer progression through Periostin - mediated phosphoinositide 3 - kinase/Akt/mammalian target of rapamycin[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3):688-698.
- [38] Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, et al. Naïve human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro, and in vivo[J]. *Cancer Letters*, 2009, 280(1):31-37.

(收稿: 2018-11-01 修回: 2019-09-30)

文献综述

人工颈椎间盘置换术后异位骨化的临床研究进展

王 弢¹, 何 森¹, 边 桦²

摘要: 颈椎间盘置换手术目前已经成为治疗颈椎病的有效手段, 但是近年来随着手术例数的增加, 相关的并发症发生率也随之增加, 其中发生率较高的就是异位骨化。异位骨化出现后会出现在手术部位了出现活动度下降以及疼痛, 文章就异位骨化的发生机制、影响因素, 以及治疗方法进行综述。

关键词: 颈椎人工间盘置换手术; 异位骨化

中图分类号: R681.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)05-0850-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.047

近年来, 随着技术的不断发展, 对治疗颈椎病的手术方法也提出了更高的要求。颈椎手术的最初目的是通过有效减压释放神经周围的空间, 并且用外科技术获得骨融合固定, 但是椎体间的融合部分丧失了脊柱的活动度。生物力学研究认为这样会加重融合椎体连接部位的压应力, 而且压应力对于椎体是有害的^[1]。Cummins 等^[2]报道了人工颈椎关节的使用情况, 从而再次引起了对颈椎间盘成形术的关注。颈椎人工间盘置换手术 (artificial cervical disc replacement, ACDR) 能够最大限度保留颈椎生物力学, 减少对相邻节段的影响, 保证颈椎活动度。异位骨化在颈椎人工间盘置换手术后出现的几率比预想的要高。本文就对

颈椎人工间盘置换手术术后异位骨化的发生以及相关因素进行分析, 综述如下。

1 异位骨化的概念

异位骨化 (heterotopic ossification) 是指在机体骨骼系统之外出现的骨形成, 发生于肌肉或结缔组织中的非典型骨形成, 在关节周围形成成熟的板层骨, 是一种病理性的骨形成。可导致严重的运动功能障碍^[3]。异位骨化常发生于关节手术、神经损伤、肌肉损伤或严重烧伤等疾病。

2 异位骨化的发病机制

对于异位骨化的发病机制仍然缺乏足够的认识。1965年 Urist 等^[4]发现了脱钙的骨基质可以诱导异位骨化的形成, 并提出骨形态诱导蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是真正的诱导物, 在一个合适的环境里 BMP 具有很强的能力使原始的间充质细胞分化成骨细胞。异位骨化

天津市北辰医院 1. 骨关节科; 2. 科教科 (天津 300400)

通信作者: 王 弢, E-mail: 13821177994@163.com